

(Travail du Laboratoire de M. A. PETTIT et du Laboratoire
de M. M. MACHEBŒUF, à l'Institut Pasteur).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

651

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ernst BÜDING

Né le 19 août 1910, à Francfort-sur-le-Mein
Assistant à la Faculté de Médecine d'Istanbul

Recherches

sur la

Dégénérescence graisseuse
du Foie

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

(Travail du Laboratoire de M. A. PETTIT et du Laboratoire
de M. M. MACHEBŒUF, à l'Institut Pasteur).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ernst BÜDING

Né le 19 août 1910, à Francfort-sur-le-Mein
Assistant à la Faculté de Médecine d'Istanbul

Recherches

sur la

Dégénérescence graisseuse
du Foie

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Anatomie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ABRAMI.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
CHIRAY.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
VALLERY-RADOT
(Pasteur).
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
HEITZ-BOYER.
MOURE.
QUÉNU.
SCHWARTZ.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ÉCALLE.
GUÉNIOT.
LE LORIER.
LÉVY-SOLAL.
METZGER.

Clinique obstétricale.



V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé ... Éducation physique
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ Puériculture.
N... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation..

A M. LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Membre de l'Académie de Médecine

Hommage et reconnaissance.

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT PASTEUR

A MONSIEUR A. PETTIT

Professeur à l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

*En témoignage de ma plus profonde
gratitude et de mon respectueux attache-
ment.*

A MONSIEUR M.-A. MACHEBŒUF

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur
Professeur agrégé des Facultés de Médecine

*Hommage et remerciements pour son
aide et son accueil.*

A MON MAÎTRE MONSIEUR W. LIPSCHITZ

Professeur à la Faculté de Médecine d'Istanbul

*En témoignage de ma reconnaissance
sincère et de ma respectueuse affection.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

A M. LE PROFESSEUR M. VILLARET

Membre de l'Académie de Médecine

A M. LE DOCTEUR L. RAMOND

Médecin de l'Hôpital Laënnec

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BRULÉ

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-SOLAL

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JUSTIN-BESANÇON

INDEX

PREMIÈRE PARTIE

Origine des graisses dans la dégénérescence graisseuse du foie.

A. Historique :

1. Faits expérimentaux d'ordre physiologique concernant la transformation des albumines en graisses. 9
2. Faits expérimentaux concernant la transformation des albumines en graisses au cours de la dégénérescence graisseuse 12

B. Recherches personnelles :

1. Techniques..... 15
2. Teneur du foie en substance sèche et en substance dégraissée au cours de la dégénérescence graisseuse..... 17
3. Teneur du foie en azoté non lipidique au cours de la dégénérescence graisseuse..... 20

C. Conclusions :

1. Mécanisme de la dégénérescence graisseuse du foie. 22
2. Rôle du glycogène hépatique dans la dégénérescence graisseuse du foie..... 24

DEUXIÈME PARTIE

Le phosphore lipoïdique hépatique dans la dégénérescence graisseuse du foie.

A. <i>Introduction</i>	25
B. <i>Recherches personnelles :</i>	
1. <i>Techniques</i>	26
2. <i>Teneur du foie en phosphore lipoïdique au cours de la spirochétose ictérohémorragique et la fièvre jaune (encéphalite amarile) du cobaye</i>	27
3. <i>Teneur du foie en phosphore lipoïdique au cours de l'intoxication chloroformique</i>	31
4. <i>Conclusions</i>	33
RÉSUMÉ	34
BIBLIOGRAPHIE	37

Recherches sur la Dégénérescence graisseuse du Foie

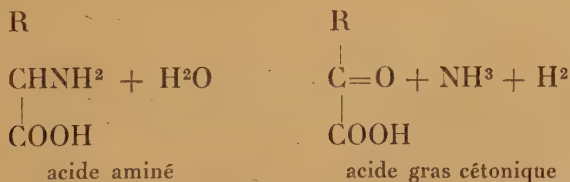
PREMIÈRE PARTIE

Origine des graisses dans la dégénérescence graisseuse du foie

A. HISTORIQUE

1. Faits expérimentaux d'ordre physiologique concernant la transformation des albumines en graisses.

La transformation, dans l'organisme, des protides en lipides a été, depuis longtemps, considérée comme possible. Cette hypothèse ne saurait être repoussée *a priori*. On pourrait supposer que les acides aminés, constituant les albumines, après leur désamination hydroxylique en acides gras cétoniques (Neubauer et Fischer [63], Fromherz [22]) :



seraient le point de départ d'une formation de graisses.

On a souvent cherché des preuves expérimentales pour cette hypothèse.

Voit et Petenkoff [67], ayant alimenté des chiens exclusivement avec de la viande maigre, très pauvre en graisses, ont retrouvé dans les excréments de ces animaux la totalité de l'azote introduit. Mais une partie importante du carbone était retenue dans l'organisme. La quantité de carbone étant trop grande pour être accumulée sous forme de glycogène, les auteurs concluaient que le carbone des protides introduits avait été utilisé pour une formation de lipides. Pflüger [71], par contre, prouva qu'il n'y avait en réalité aucune rétention de carbone. Car il résulte

de l'analyse de la viande utilisée, que le rapport $\frac{C}{N}$ (sur lequel Voit et Petenkoff s'étaient basés) était trop élevé. Kumagawa [47] confirma ces conclusions : après avoir soumis deux jeunes chiens à un jeûne de 24 jours — pour les débarrasser de leur graisse autant que possible — il sacrifia l'un des deux et dosa les lipides totaux de cet animal. L'autre chien, au contraire, fut suralimenté pendant 49 jours avec de la viande maigre. L'augmentation des graisses de cet animal correspondait exactement à la teneur en lipides de la viande absorbée pendant cette période. Il était donc impossible de retrouver dans un animal, suralimenté avec des albumines, des graisses d'origine protidique.

On a cru que le phénomène de l'adipocire (c'est-à-dire l'augmentation des acides gras et de leurs sels dans les organes d'un cadavre séjournant en milieu humide) est dû à une transformation des albumines en graisses (Voit [91], Kratter [43]. Mais Ermann [16] et Zillner [98] ont observé que ces dernières sont véhiculées par l'eau qui les emprunte elle-même aux dépôts de graisses du tissu sous-cutané. Kraus [44] qui a conservé aseptiquement et à 38° des organes pendant 4 semaines, n'a pu constater aucune augmentation des graisses.

L'origine protidique des graisses du lait fut envisagée par Subotin [87] et Fleischer [19]. Mais Rosenfeld [75], Henriques et Hansen [34] et Winternitz [93] ont constaté

que les graisses du lait proviennent des lipides introduits dans l'organisme ; ainsi, ayant nourri une vache avec des graisses d'un indice d'iode déterminé, on constate que celui des graisses de son lait est sensiblement égal au premier.

Plato (cité par Rosenfeld [75]), Krukenberg [46] et Leubuscher [55] ont prouvé que le sebum provient des graisses du tissu sous-cutané et non pas des matières protéiques. Ces savants ont retrouvé dans les glandes sébacées des corps gras de la même constitution que ceux qu'ils avaient préalablement introduits dans l'organisme, et montré que les lipides du tissu sous-cutané diminuaient d'autant plus que la sécrétion sébacée augmentait.

Si on conserve aseptiquement des organes dans l'eau physiologique, on voit apparaître, au moyen des colorants histologiques, des gouttelettes de graisse au bout de deux à trois semaines (Hauser [32], Kraus [44]). On pourrait déduire de ces phénomènes d'autolyse (particulièrement étudiés par Launoy [49]) qu'il s'agit d'une nouvelle formation de graisses. Mais les analyses chimiques, avant et après autolyse, démontrent que la teneur en graisses des organes n'est pas modifiée (Kraus [44], Rosenfeld [75]). Gross et Vorpahl [30] ont essayé de prouver une formation de graisses d'origine protidique par l'expérience suivante : après avoir fait circuler une solution de Ringer à travers un rein isolé, ils ont constaté une augmentation de la teneur en graisses de cet organe ; mais Goldberg [28] a attribué cette augmentation au fait que des substances autres que les graisses se dissolvent dans la solution de Ringer, et non à une transformation des albumines en graisses. En effet, la quantité absolue des lipides de l'organe parcouru par la solution de Ringer reste sensiblement égale à celle de l'autre rein.

Après avoir passé en revue les phénomènes d'ordre physiologique, qui furent successivement invoqués pour démontrer une transformation biologique des albumines en graisses, on constate qu'aucun de ceux-ci ne peut fournir une preuve expérimentale suffisante de cette hypothèse.

2. Faits expérimentaux concernant la transformation des albumines en graisses au cours de la dégénérescence graisseuse du foie.

Mais il existe un fait dans le domaine pathologique, qui fut considéré pendant longtemps comme prouvant, dans certains cas, l'origine protidique des graisses.

En 1847, Virchow [90] a donné une description devenue classique de la dégénérescence graisseuse. Il a constaté, au cours de divers états pathologiques, une augmentation considérable des graisses de certains organes : le cerveau ramolli par oblitération des artères cérébrales, par exemple, le nerfs dégénérés, et surtout le foie au cours de l'intoxication phosphorique. Virchow expliquait ce phénomène par une décomposition des albumines se transformant ultérieurement en graisses.

Cette affirmation se basait uniquement sur des observations histologiques. Mais, il nous semble que des méthodes purement morphologiques sont souvent insuffisantes pour déceler d'une façon quantitative, et même parfois qualitative, la présence et aussi l'absence des lipides.

Par exemple le rein normal, considéré par les histologistes comme organe sans graisses, en contient environ 5 %. Il en est de même pour le muscle cardiaque. Rosenfeld [76], étudiant la dégénérescence graisseuse du rein, a constaté, en ce qui concerne la teneur en graisses, une discordance quasi-absolue entre le tableau histologique et l'analyse chimique de ces organes. Christian [10] a constaté que l'acide osmique ne donne aucune indication quantitative. Nous-même, comme on le verra plus loin (page 17), nous avons souvent constaté (dosage chimique) une très forte augmentation des lipides dans un foie qui ne décelait presque pas de traces de graisses sur la coupe colorée au Soudan III et, inversement, un foie se laissant fortement colorer par le Soudan III, ne présentait qu'une teneur en lipides faiblement supérieure à la normale. Il faut en déduire,

que sur la coupe colorée, beaucoup de graisses restent masquées et que certaines substances peuvent faire croire, à tort, à un excès de lipides, en fait inexistant. Pour cette raison les observations histologiques doivent être contrôlées par des analyses chimiques.

Bien que F. Hoppe-Seyler [37] eût montré (1856) que, dans le cas de la dégénérescence graisseuse du système nerveux, l'augmentation des lipides n'était qu'apparente, la théorie de Virchow sur l'origine de la dégénérescence graisseuse restait, pour le foie tout au moins, un dogme incontesté.

Bauer [4] et Fränkel [21] ont donné de cette dernière l'explication chimique suivante : la décomposition des albumines donne naissance à des lipides qui ne s'oxydent pas et s'accumulent dans les cellules.

Le premier qui contesta cette théorie fut G. Lebedeff [52]. Il montra qu'au cours de l'intoxication phosphorique, la constitution des graisses du foie ressemblait non pas à celle du foie normal, mais à celle du tissu adipeux sous-cutané. Cet auteur conclut que l'augmentation des lipides hépatiques ne provenait pas d'une transformation des albumines du foie, mais de l'apport des lipides du tissu sous-cutané ; puis, il interpréta d'autres expériences dans le même sens. Après avoir injecté de l'huile de lin dans le tissu sous-cutané d'un chien, il intoxiqua cet animal par le phosphore, et trouva que les graisses hépatiques avaient le même indice d'iode que l'huile préalablement injectée. Leo [54], par contre, objectait que, même si une partie des lipides en excès pouvait provenir du tissu sous-cutané, une autre partie pouvait être formée aux dépens des protides hépatiques. Effectuant plusieurs séries d'expériences avec des grenouilles, Leo constata que les lipides totaux de l'organisme augmentaient au cours de l'intoxication phosphorique. Ces résultats attestaient une formation de graisses d'origine protidique.

Tandis que Stolnikow [85] et Polimanti [72] confirmaient les résultats de Leo, Athanasiu [1], Taylor [88] et Krauss et Sommer [45], au contraire, les infirmaient.

Rosenfeld [77], après avoir soumis des chiens à un jeûne de plusieurs semaines, pour les débarrasser autant que possible de leurs graisses de dépôt, intoxiquait certains de ces animaux avec du phosphore : il constatait que la teneur en lipides totaux n'était pas modifiée par l'intoxication. Il concluait donc que la dégénérescence graisseuse se produisait exclusivement, par migration dans le foie des graisses des dépôts sous-cutanés et non par une transformation des albumines hépatiques. D'après Mansfeld [60] qui confirmait les conclusions de Rosenfeld, la dégénérescence graisseuse se produit par le mécanisme suivant : les acides gras libérés par dissociation des combinaisons avec les protides dans le sang et dans les tissus, pénètrent dans la cellule hépatique où ils se transforment en graisses.

Pour empêcher l'apport des lipides extra-hépatiques, J. Sanchetto [80] a conservé aseptiquement des morceaux de foie d'animaux préalablement intoxiqués par le phosphore. Cet auteur constata au bout de quelques jours une augmentation des graisses. Dans les foies d'animaux normaux traités de la même façon, la teneur en lipides restait inchangée. Les résultats sont donc en faveur de l'hypothèse de Virchow.

Il résulte de ces recherches sur la dégénérescence graisseuse qu'un certain nombre de faits expérimentaux, notamment ceux de Rosenfeld, s'opposent à la théorie de Virchow. Cependant, plusieurs auteurs ont critiqué ces travaux et ils ont cherché des preuves expérimentales nouvelles en faveur de la théorie précitée. De toute façon, si les expériences confirmant cette théorie ne devaient pas être considérées comme concluantes, il n'existerait actuellement aucune preuve certaine de transformation biologique des protides en lipides.

Nous avons tenté d'apporter notre contribution à ce problème.

B. RECHERCHES PERSONNELLES

1. Techniques.

La dégénérescence graisseuse du foie chez le cobaye, n'a pas été provoquée par le phosphore ; car on le verra plus loin, l'introduction préalable du phosphore inorganique pourrait entacher d'erreur les dosages du phosphore lipoïdique. Nous avons préféré faire appel à d'autres substances, qui provoquent également la dégénérescence graisseuse du foie chez le chien, le lapin et la souris : par exemple l'acide arsénieux (Saikowsky [79] Ziegler et Obolonski [97], Lührig [57], Wolkow [95], la toluylènediamine (Fiessinger [17]) et le tétrachlorure de carbone (Fiessinger, Wolf et Blum [18], Herxheimer [35]). Avec ces substances nous n'avons pu constater aucune augmentation notable des graisses hépatiques chez le cobaye. Par contre chez cet animal, nous avons obtenu à l'aide du chloroforme la dégénérescence graisseuse du foie, phénomène déjà constaté chez le chien par Gading [24], Strassmann [86], Ostertag [65], Aubertin [2] et Lengemann [53]. Ces auteurs, en effet, ont pu provoquer chez le chien, par inhalation ou injections de chloroforme, une dégénérescence graisseuse du foie décelable par des colorants histologiques. Cette lésion a été décrite de façon détaillée par les morphologistes, mais Geylmuyden [27] fait remarquer qu'« il ne paraît exister jusqu'à présent aucune analyse chimique du foie dans l'intoxication chloroformique ». Si le chloroforme semble assez facilement provoquer une dégénérescence du foie chez le chien, ce toxique produit le plus

souvent, dans le foie du lapin et du cobaye, la dégénérescence granuleuse ainsi que des lésions hémorragiques et nécrotiques (Fiessinger [18], Rathery et Saisonnier [73], de Zalka [96], Hürther [39]). Nous avons donc d'abord fixé les doses de chloroforme nécessaires pour obtenir la dégénérescence graisseuse du foie de cobaye. Pour fixer ces doses d'une façon précise, nous avons préféré les injections sous-cutanées de chloroforme (dissous dans l'huile d'olive), aux inhalations préconisées par la plupart des auteurs précités. Si on dépasse la dose quotidienne de $0,1 \text{ cm}^3$ par jour, ou si on injecte, même pendant longtemps, des quantités inférieures à $0,02 \text{ cm}^3$ pour 100 gr. d'animal, on n'obtient pas l'effet recherché. Dans le premier cas, les animaux meurent précocement, sans présenter une augmentation des lipides hépatiques ; dans le second, la dose paraît être insuffisante pour provoquer une dégénérescence graisseuse du foie. La dose la plus favorable nous paraît être de $0 \text{ cm}^3 05$ de chloroforme (1) pour 100 gr. de cobaye. Elle fut injectée le 1^{er}, le 2^e, le 4^e et le 5^e jour. Les cobayes moururent parfois le 3^e jour. (Ces cobayes ne furent pas utilisés au cours des expériences suivantes). Si on injecte cette dose 3 jours de suite, les cobayes meurent le plus souvent après la troisième injection. Pour cette raison, nous n'avons procédé à la troisième injection que le quatrième jour. Les cobayes survivants, ainsi traités, moururent vers le 6^e ou le 7^e jour. Au cours des expériences suivantes, ils furent sacrifiés au soir du 5^e jour.

Immédiatement après avoir sacrifié le cobaye, son foie fut prélevé et quelques morceaux traités en vue de l'examen histologique (coloration au Soudan III de la coupe par congélation). L'organe fut ensuite introduit dans un verre à pied contenant environ 20 cm^3 d'alcool. Le foie, préalablement pesé, fut finement déchiqueté au moyen des ciseaux ; et tout le contenu du verre à pied fut filtré dans une cartouche d'un appareil de Kumagawa-Suto. L'alcool, qui passait à travers cette cartouche, fut

(1) « Chloroforme pour anesthésie » (Rhône-Poulenc).

réuni plus tard avec l'alcool d'extraction et distillé avec ce dernier. Les lipides totaux du contenu de la cartouche furent extraits et dosés d'après la méthode de Kumagawa et Suto [48]. Dans la fraction dégraissée du foie, desséchée jusqu'à constance du poids, nous avons dosé l'azote total. Après destruction de la matière organique et transformation de l'azote en sel d'ammonium d'après Kjeldahl, l'ammoniaque fut dosé suivant la méthode de Parnas [66]. Après dissolution d'une quantité déterminée dans de l'eau distillée (10 cm³ pour environ 100 mg.), les matières protéiques furent précipitées par l'acide trichloracétique à 20 % et l'azote du filtrat fut dosé suivant la méthode indiquée ci-dessus. La teneur du foie dégraissé en azote total, diminuée de celle en azote non protéique, nous donne sa teneur en azote protéique.

2. Teneur du foie en substance sèche et en substance dégraissée, au cours de la dégénérescence graisseuse.

Dans le tableau I, sont réunis les résultats des expériences avec une série de 10 cobayes normaux utilisés comme témoins ; dans le tableau II, ceux de 12 cobayes intoxiqués par le chloroforme. Ces derniers sont classés d'après le degré de l'augmentation des graisses (voir colonnes 3 et 4). Dans la colonne 1, il est indiqué si l'augmentation des graisses est décelable par coloration de la coupe au Soudan. On remarquera qu'il n'y a aucune concordance entre le tableau histologique et l'analyse chimique. On peut trouver des foies (numéros 1, 3, 5) présentant une forte augmentation des lipides tout en ne se laissant pas ou presque pas colorer par le Soudan ; par contre, dans d'autres cas (numéros 12, 9, 8), des coupes de foies, dont l'analyse chimique décelait une augmentation des lipides moins considérable, étaient plus fortement colorées par le Soudan.

TABLEAU I

10 Cobayes sains.

N°	1 Foie sec % de foie frais	2 Lipides totaux % de foie frais	3 Lipides totaux % de foie sec	4 Foie dégraissé % de foie frais	5 N. protidique non lipidique % de foie frais
1	24,6	4,2	17,3	20,4	2,4
2	23,2	3,7	16,1	19,5	2,6
3	24,0	4,2	17,5	19,8	2,3
4	24,8	3,9	15,8	20,9	2,2
5	23,4	4,1	17,6	19,3	2,5
6	25,8	4,2	16,3	21,6	2,3
7	23,9	4,3	18,1	19,6	2,7
8	24,1	4,0	16,8	20,1	2,4
9	23,7	4,1	17,4	19,6	2,3
10	26,5	4,4	16,6	22,1	2,4
chiffres extrêmes	23,2-26,5	3,7-4,4	15,8-18,1	19,3-22,1	2,2-2,7
Moyenne:	24,4	4,1	17,0	20,3	2,4

La seconde colonne des tableaux I et II donne la teneur en substance sèche du foie total. Pour les 10 cobayes normaux, la moyenne était de 24,4 % (chiffres extrêmes : 23,2-26,5 %). Dans la série des cobayes intoxiqués par le chloroforme les chiffres extrêmes varient entre 24,2-32,3 %, (moyenne : 26,9 %). D'une façon générale, on peut constater pour cette série, en tenant compte des variations

TABLEAU II

12 Cobayes intoxiqués par le chloroforme.

N°	1 Coloration au Soudan - sans coloration -+ faible + forte ++ très forte	2 Foie sec % de foie frais	3 Lipides totaux % de foie frais	4 Lipides totaux % de foie sec	5 Foie dégraissé % de foie frais	6 Azote protidique non- lipidique % de foie frais
1(4)	-+	32,3	13,1	40,5	19,2	2,3
2(1)	++	29,7	11,4	38,4	18,3	2,3
3(5)	-+	29,2	9,7	33,2	19,5	2,1
4(12)	+	26,8	9,1	34,0	17,7	2,4
5(10)	-	27,2	8,4	30,9	18,8	2,3
6(7)	++	25,8	7,6	29,4	18,2	2,2
7(2)	-+	26,9	6,8	25,3	20,1	2,3
8(6)	+	25,7	6,6	25,6	19,1	2,4
9(11)	+	26,8	6,2	23,4	20,6	2,2
10(8)	-+	24,3	6,0	24,7	18,3	2,2
11(3)	-	23,6	5,7	24,2	17,9	2,5
12(9)	+	24,2	4,8	19,7	19,4	2,2
chiffres extrêmes		24,2-32,3	4,8-13,1	19,7-40,5	17,7-20,6	2,1-2,5
Moyenne		26,9	7,8	29,1	18,9	2,3

physiologiques de la teneur en substance sèche du foie normal, que la substance sèche augmente d'autant plus que la teneur en lipides hépatiques augmente. Ceci semble indiquer que les lipides surabondants ne proviennent pas d'une transformation des protides hépatiques ; car dans ce cas, la substance sèche ne subirait aucune augmentation, quel que soit le degré de l'augmentation des lipides.

Dans la colonne 4 du tableau II, nous avons réuni les teneurs du foie frais en substance dégraissée. Pour les cobayes intoxiqués par le chloroforme, elles varient entre 17,7-20,6 % (moyenne 18,9 %).

Ces variations sont indépendantes du degré de l'augmentation des lipides. Pour le démontrer, il suffit de considérer les deux cas extrêmes, en ce qui concerne la teneur en lipides :

N°	Lipides totaux pour 100 de foie frais	Foie dégraissé pour 100 de foie frais
1 (4)	13,1	19,2
12 (9)	4,8	19,4

Puisque la substance dégraissée du foie ne varie pas, quel que soit le degré de l'augmentation des graisses, les lipides surabondants ne semblent pas se former aux dépens des protides hépatiques ; en effet, dans ce cas, le poids du foie dégraissé devrait diminuer au fur et à mesure que les graisses augmentent.

3. Teneur du foie en azote protidique au cours de la dégénérescence graisseuse.

En comparant la teneur en azote protidique du foie en dégénérescence graisseuse avec celle du foie normal, on peut obtenir une autre indication concernant le mécanisme de ce phénomène pathologique. L'azote protidique du foie dégraissé, dosé suivant les méthodes indiquées ci-dessus, fut rapporté à 100 de foie frais (colonnes 6 des tableaux I et II) : les 10 foies de cobayes normaux contenaient 2,4 % d'azote protidique non lipidique (chiffres extrêmes : 2,2-2,7 %) tandis que les 12 foies en dégénérescence graisseuse en contenaient 2,3 % (chiffres extrêmes : 2,1-2,5 %). (1).

(1) La teneur du foie humain en azote protidique semble être égale à celle du cobaye. G. Hoppe-Seyler [38] a trouvé 2,3 % d'azote protidique dans un

Or, la quantité des protides hépatiques dans le foie atteint de dégénérescence graisseuse, reste constante. Si les lipides surabondants étaient d'origine protidique, les albumines diminueraient au fur et à mesure que les lipides augmenteraient. Mais, puisque la teneur du foie en protides reste inchangée, sans être influencée par l'augmentation des graisses, il faut en déduire que celles-ci ne peuvent pas provenir d'une transformation des albumines.

C. CONCLUSIONS

1. Mécanisme de la dégénérescence graisseuse du foie.

Les résultats qui viennent d'être signalés, nous conduisent à des conclusions qui méritent d'être discutées. En effet, l'augmentation de la substance sèche marche de pair avec celle des lipides ; le poids de la fraction dégraissée du foie demeure indépendant de l'augmentation des lipides, quelle que soit l'importance de cette dernière ; enfin, par rapport au parenchyme hépatique normal, la teneur en azote protidique (non lipidique) du foie en dégénérescence graisseuse ne varie pas.

Ce sont là des arguments qui plaident en faveur de la thèse que Rosenfeld, notamment, a défendue et que nous croyons avoir confirmée à notre tour ; suivant cette conception, on peut expliquer le mécanisme de la dégénérescence graisseuse du foie de la façon suivante :

La fonction normale du foie est la désintégration des lipides (Leathes [50] et Mayer-Wedall [51], Fullerton [23], Jovanovics et Pick [42], Hartley [31], Clauberg [11]). Dans les intoxications et les infections provoquant une dégénérescence graisseuse, il se produit une insuffisance hépatique empêchant la transformation des graisses. Cette explica-

foie, probablement normal, d'un blessé mort de brûlures, et 2,2 % dans celui d'un malade mort de pyémie présentant histologiquement des lésions de dégénérescence graisseuse et chimiquement une forte augmentation des graisses.

tion paraît d'autant plus probable que Brulé et Garban [6], et d'autres auteurs, Le Gall, La Salle [7], ont prouvé que le chloroforme, administré à doses relativement faibles, comme pour l'anesthésie chirurgicale, provoque une insuffisance hépatique se manifestant par une rétention biliaire d'autant plus prononcée que la durée de la narcose a été plus longue. Ces auteurs concluent qu' « après l'anesthésie, seule l'atteinte de la cellule hépatique par le toxique semble pouvoir commander l'apparition si fréquente de rétentions biliaires latentes ».

D'autre part, Isaac [40] a démontré que, si, dans l'intoxication phosphorée, on injecte de la phloridzine, produisant une infiltration graisseuse du foie (Rosenfeld [78]), le foie n'élabore qu'une faible quantité de corps cétoniques (acides acétyl-acétique et β -oxybutyrique), produits de décomposition des graisses ; par contre la phloridzine, administrée aux mêmes doses, mais sans intoxication phosphorée simultanée, provoque une forte production de corps cétoniques dans le foie (Embden et Griesbach [15]). Ceci prouve que, malgré l'accumulation intense des graisses dans l'intoxication simultanée par le phosphore et la phloridzine, le pouvoir lipolytique du foie est diminué par cette première substance.

Ainsi, la lésion de la cellule hépatique, causée par les substances toxiques ou les agents infectieux provoquant la dégénérescence graisseuse, semble prouver que les lipides apportés par le sang au foie, s'accumulent dans cet organe qui ne les décompose pas parce qu'il a perdu son pouvoir lipolytique.

2. Rôle du glycogène hépatique dans la dégénérescence graisseuse du foie.

Cette insuffisance lipolytique du foie semble être liée à la disparition du glycogène hépatique. Plusieurs auteurs ont, en effet, constaté que cette substance disparaît dans l'intoxication par le phosphore (Saikowsky [79], Athana-

siu [1], Rosenfeld [77], Hirsch [36], A. Neubauer [61], Frank et Isaac [20]) et par le chloroforme (Garnier et Lambert [25], Fiessinger [17]).

Ce fait expliquerait pourquoi la substance dégraissée du foie en dégénérescence graisseuse contient en moyenne 1,4 % de moins de substance sèche que le foie normal (18,9 % au lieu de 20,3 % : voir colonnes 5 des tableaux I et II). Puisque les protides restent inchangés, il faut en conclure que la teneur en glycogène dont le foie normal contient environ 1,5-1,8 % (Cori, Cori et Pucher [12]) est extrêmement diminuée, sinon disparue, dans le foie en dégénérescence graisseuse.

Fiessinger [17] a prouvé que dans l'intoxication par le chloroforme la disparition du glycogène précède l'apparition de la dégénérescence graisseuse. Graham [29] constata que les foies de jeunes chiens, dont la teneur en glycogène hépatique est très élevée, sont beaucoup plus résistants envers le chloroforme que ceux d'animaux moins riches en glycogène. Shibata [81], Rettig [74] et Simmonds [82] ont empêché l'augmentation des lipides hépatiques, au cours de l'intoxication phosphorée, en alimentant les animaux avec une grande quantité de glucides (hydrates de carbone). Simmonds [82], Davis, Hall et Wipple [13], Davis et Wipple [14] ont constaté que l'alimentation glycogénique empêche les lésions hépatiques par le chloroforme. En clinique, von Noorden [64] conseille d'administrer de grandes quantités de glucides (hydrates de carbone) avant chaque anesthésie chloroformique pour éviter des complications hépatiques. Il semble donc que la lésion de la cellule hépatique, entraînant un trouble de la fonction lipolytique et la dégénérescence graisseuse, ne devient possible qu'après la disparition du glycogène.

DEUXIÈME PARTIE

Teneur en phosphore lipoïdique du foie au cours de la dégénérescence graisseuse

A. INTRODUCTION

La teneur en phosphore lipoïdique du foie, critère de sa teneur en phosphatides (dont la lécithine est la plus importante), fut étudiée au cours de l'intoxication phosphorée : Stolnikow [85], Balthazard [3] et Jastrowitz [41] ont constaté une augmentation, Heffter [33] et Blatherwick [5], avec ses collaborateurs, une diminution, et Athanasiu [1], Leo [54], Lusca [58] et Wells [92] ont trouvé qu'elle est égale à celle du foie normal. Nous croyons que ces divergences doivent être attribuées au phosphore inorganique introduit dans l'organisme, difficilement séparable du phosphore lipoïdique.

Pour éviter cette cause d'erreur, nous avons étudié la teneur du foie en phosphore lipoïdique au cours de la dégénérescence graisseuse provoquée non pas par le phosphore, mais par deux infections : la spirochétose ictero-hémorragique et la fièvre jaune du cobaye [8] (encéphalite amarile), d'une part, et par le chloroforme [9], d'autre part.

Pettit [68] a constaté que la spirochétose ictero-hémorragique provoque chez le cobaye une dégénérescence graisseuse du foie. En ce qui concerne la fièvre jaune du cobaye, Stefanopoulo et Wassermann [83], Theiler [84], Lloyd,

Penna et Mahaffy [56] ont montré que ce rongeur réagit à ce virus de façon très différente par rapport à l'homme et au *Macacus rhesus* ; en effet, seul le virus murin injecté dans le cerveau infecte le cobaye et, quand la maladie se déclare, elle se traduit essentiellement par une encéphalite. Il ne semble même pas que le virus soit décelable dans le foie. En effet, les auteurs précités ont tenté en vain d'infecter des cobayes avec du foie de ce même animal atteint d'encéphalite amarile. Cependant à l'autopsie d'un cobaye mort d'encéphalite amarile, Stefanopoulo [84] a constaté dans le foie « une dégénérescence graisseuse à différents degrés jusqu'à la dégénérescence totale ». Dans le foie du singe atteint de fièvre jaune qui se manifeste chez cet animal, par opposition au cobaye, d'une façon analogue à celle de l'homme, Gérard, Moissonnier et Welti [26] ont constaté une forte augmentation des lipides.

B. RECHERCHES PERSONNELLES

1. Techniques.

L'inoculation de la spirochétose ictérohémorragique fut effectuée suivant la méthode de Pettit [69] et avec son virus (souche de Verdun) par une culture virulente de spirochètes. Les animaux déjà moribonds furent sacrifiés du quatrième au cinquième jour. Ils présentaient tous la coloration jaune du tissu sous-cutané et les foyers hémorragiques macroscopiques des poumons, signes caractéristiques de cette infection chez le cobaye (Pettit 70). Les foies de cobayes atteints d'encéphalite amarile, sacrifiés ou morts avec les symptômes de cette affection, proviennent du matériel de M. Stefanopoulo [84] (1).

(1) Nous remercions M. le Dr G.-J. Stefanopoulo, chef de laboratoire, dans le service du professeur Pettit, à l'Institut Pasteur, pour avoir mis ces organes à notre disposition.

L'intoxication par le chloroforme, le prélèvement du foie et le dosage des lipides totaux furent effectués suivant les méthodes indiquées ci-dessus. La teneur en *phosphore lipoidique* des lipides hépatiques totaux fut dosé d'après la micro-méthode de Machebœuf [59].

TABEAU III

COBAYES SAINS	1 Lipides totaux % de foie sec	2 Phosphore lipoidique % des lipides totaux du foie sec	3 Phosphore lipoidique calculé % de foie sec dégraissé
N° 11 Dosage dans une partie du foie tout de suite après la mort	17,6	2,67	0,57
N° 11 Dosage dans l'autre partie du foie six heures après la mort	17,3	2,61	0,55
N° 12 Dosage dans une partie du foie tout de suite après la mort	17,0	2,65	0,54
N° 12 Dosage dans l'autre partie du foie six heures après la mort	17,1	2,65	0,55

2. Teneur du foie en phosphore lipoidique au cours de la spirochétose ictérohémorragique et de la fièvre jaune (encéphalite amarile) du cobaye.

Nous avons utilisé 15 foies de cobayes normaux. La quantité du phosphore lipoidique fut rapportée au foie dégraissé.

	Lipides totaux pour 100 de foie sec	Phosph. lipoïdique pour 100 de lipides totaux	Phosph. lipoïdique. pour 100 de foie dégraissé
Moyenne.....	17,0	2,70	0,55
Chiffres extrêmes.	15,8-18,1	2,47-3,01	0,52-0,55

Comme le foie de quelques cobayes atteints d'encéphalite amarile ne pouvait être analysé que quelques heures après la mort, il était nécessaire de vérifier si la teneur en graisses et en phosphore lipoïdique ne changeait pas dans l'intervalle. C'est pourquoi nous avons analysé une partie de deux foies normaux immédiatement après la mort et une autre partie après l'avoir conservée pendant six heures aseptiquement à la température du laboratoire. Une telle attente ne provoque pas, comme le démontre le tableau III, une modification sensible des résultats des analyses. Dans les dix cas de spirochétose ictérohémorragique, on constate (tableau IV) une augmentation modérée des lipides (moyenne : 19,4 % contre 17 % du foie normal. Chiffres extrêmes : 17,4 - 21,3 %). Les foies de dix cobayes atteints d'encéphalite amarile (tableau V, colonne 1) présentent une teneur plus élevée en lipides (23,6 % en moyenne). Six d'entre eux (numéros 2, 3, 4, 6, 7, 10) contiennent 19,7-22,3 % ; dans trois numéros (1, 5, et 8) l'augmentation des lipides est considérable (29,8-32,3 %) ; dans un cas (numéro 9) la teneur en lipides est normale. Dans tous les cas de spirochétose ictérohémorragique et d'encéphalite amarile on constate, dans la fraction lipidique, une baisse de la teneur en phosphore lipoïdique (colonnes 2 des tableaux IV et V) d'autant plus marquée que l'augmentation des lipides est plus prononcée. Cette diminution peut être attribuée soit à une baisse réelle des phosphatides (provoquée par les virus), soit à une augmentation des lipides extrahépatiques ne contenant pas de phosphatides. Le rapport entre la quantité du phosphore lipoïdique et celle du foie dégraissé (colonne 3) paraît nous fournir une indication concernant l'hypothèse qui doit être envisagée. Comme nous l'avons démontré (page 25), la

TABLEAU IV

COBAYES ATTEINTS DE SPIROCHETOSE ICTERO- HEMORRAGIQUE	1 Lipides totaux % de foie sec	2 Phosphore lipoïdique % des lipides totaux du foie sec	3 Phosphore lipoïdique calculé % de foie sec dégraissé	4 Rapport phosph.lip. foie dégraissé corrigé
N° 1	18,6	2,21	0,51	0,47
N° 2	20,7	2,34	0,61	0,57
N° 3	19,4	2,20	0,53	0,49
N° 4	20,1	1,98	0,50	0,46
N° 5	19,8	1,99	0,49	0,49
N° 6	17,4	2,56	0,54	0,50
N° 7	19,1	2,15	0,51	0,47
N° 8	19,6	2,46	0,60	0,56
N° 9	18,1	2,12	0,47	0,43
N° 10	21,3	2,06	0,55	0,51
Cobayes N° 1-10	17,4-21,3	1,98-2,56	0,47-0,61	0,43-0,57
Moyenne	19,4	2,21	0,53	0,49

quantité de substance dégraissée du foie en dégénérescence graisseuse diminuée (par suite de la disparition du glycogène) en moyenne de 20,3 à 18,9 %, c'est-à-dire de 7 % environ. Le rapport $\frac{\text{phosphore lipoïdique}}{\text{foie dégraissé}}$, diminué de 7 % de sa valeur, dans les cas de dégénérescence graisseuse, rapporte la quantité de phosphore lipoïdique à une même quantité de foie dégraissé normal. On cons-

TABEAU V

COBAYES ATTEINTS DE FIEVRE JAUNE (Encéphalite amarile)	1 Lipides totaux % de foie sec	2 Phosphore lipoidique % de foie sec	3 Phosphore lipoidique calculé % de foie dégraissé	4 Rapport phosph.lip. foie dégraissé corrigé
N° 1	30,5	1,13	0,56	0,52
N° 2	22,3	1,74	0,50	0,46
N° 3	20,6	2,05	0,54	0,50
N° 4	21,2	1,93	0,52	0,48
N° 5	32,3	1,05	0,50	0,46
N° 6	19,7	2,01	0,50	0,46
N° 7	21,8	1,81	0,51	0,47
N° 8	29,8	1,24	0,53	0,49
N° 9	17,2	2,74	0,57	0,53
N° 10	20,9	1,92	0,51	0,47
Cobayes N° 1-10	17,2-32,3	1,04-2,74	0,50-0,57	0,46-0,53
moyenne	23,6	1,76	0,52	0,48

tate que le rapport phosphore lipoidique ainsi réduit
foie dégraissé
(colonne 4 des tableaux IV et V) est, dans la spirochétose
ictérohémorragique, de 0,49 ; dans l'encéphalite amarile,
0,48, tandis que dans les foies normaux, il est de 0,55 en
moyenne. Or, la diminution réelle du phosphore lipoidique
hépatique est de 12 % dans la spirochétose ictérohémorra-
gique et de 14 % dans l'encéphalite amarile. Ces deux in-
fections provoquent donc une très faible diminution du

phosphore lipoïdique qui ne paraît pas être influencée par le degré de l'augmentation des lipides ; en effet, nous trouvons sensiblement les mêmes variations de la quantité de phosphore lipoïdique (rapportée à 100 de foie dégraissé normal), soit dans les foies de cobayes atteints d'encéphalite amarile avec forte augmentation des lipides (numéros 1, 5 et 8), soit dans les cas avec une augmentation moins considérable (numéros 2-4, 6, 7, 10) (1).

3. Teneur du foie en phosphore lipoïdique dans l'intoxication chloroformique.

Dans le tableau VI sont réunis les résultats obtenus avec les foies de cobayes intoxiqués par le chloroforme. Ils sont classés d'après la teneur du foie sec en lipides, teneur qui varie entre 18,5 et 44,8 % (contre 15,8-18,1 % pour les foies normaux). De même, dans la spirochétose ictérohémorragique et dans l'encéphalite amarile, la teneur en phosphore des lipides totaux (colonne 2) se trouve diminuée.

Pour connaître les variations réelles du phosphore lipoïdique, il faut tenir compte, comme dans les cas précédents, du rapport $\frac{\text{phosphore lipoïdique}}{\text{foie dégraissé}}$ diminué de 7,5 % (colonne 4) : ce rapport, dont la valeur tombe en moyenne de 0,55 (cas normaux) à 0,19, correspond à une diminution moyenne de 60 % environ. Cette diminution du phosphore lipoïdique n'est d'ailleurs pas égale dans tous les cas. Elle est la plus forte quand l'augmentation des lipides est la moins considérable (numéros 1-5) ; elle devient de moins en moins accusée au fur et à mesure que l'augmentation des lipides devient plus prononcée (numéros 6, 8-12), pour devenir enfin très faible (c'est-à-dire se rapprocher du taux du phosphore lipoïdique hépatique

(1) En ce qui concerne le cas du numéro 9, les teneurs normales en lipides totaux et en phosphore lipoïdique semblent indiquer qu'il s'agit d'un cobaye, chez lequel le foie ne paraît pas être atteint par le virus murin.

au cours de la spirochétose ictérohémorragique et de l'encéphalite amarile), quand l'augmentation des lipides atteint son maximum (numéros 13-15). Le seul cas atypique est celui du numéro 12, où une augmentation moyenne des lipides est accompagnée d'une diminution très faible du phosphore lipoidique.

TABEAU VI

15 COBAYES INTOXIQUÉS par le CHLOROPORME.	1 Lipides totaux du foie % de foie sec	2 Phosphore lipoidique % des lipides totaux	3 Phosphore lipoidique % de foie sec dégraissé	4 Rapport phosph.lip. foie dégraissé corrigé
N° 1(1)	18,5	0,16	0,05	0,05
N° 2(7)	19,6	0,43	0,10	0,09
N° 3(9)	20,0	0,18	0,05	0,05
N° 4(12)	19,4	0,23	0,06	0,06
N° 5(10)	21,3	0,21	0,06	0,06
N° 6(8)	27,2	0,37	0,13	0,12
N° 7(5)	28,7	1,10	0,44	0,41
N° 8(13)	30,7	0,42	0,17	0,16
N° 9(3)	33,6	0,39	0,19	0,18
N° 10(14)	34,6	0,46	0,22	0,20
N° 11(11)	36,5	0,45	0,26	0,24
N° 12(6)	38,9	0,51	0,32	0,30
N° 13(15)	41,3	0,55	0,39	0,36
N° 14(2)	42,1	0,52	0,39	0,36
N° 15(4)	44,8	0,62	0,50	0,46
1-15 Chiffres extrêmes	18,5-44,8	0,16-0,62	0,05-0,50	0,05-0,46
Moyenne:	30,5	0,44	0,22	0,19

4. Conclusions.

Au cours de la dégénérescence graisseuse du foie provoquée par la spirochétose ictérohémorragique et l'encéphalite amarile du cobaye, le phosphore lipéidique hépatique ne diminue que faiblement, et ceci, indépendamment du degré de l'augmentation des lipides. Il semble donc que ces deux infections n'influencent que faiblement la teneur du foie en phosphore lipéidique. Par contre, le chloroforme exerce sur les lipides hépatiques deux actions différentes qui sont en rapport l'une avec l'autre : une augmentation des graisses et une diminution des phosphatides. Il paraît qu'une très forte augmentation des lipides ne peut pas coexister avec une forte diminution du phosphore lipéidique et vice versa, et qu'une augmentation moyenne des lipides coexiste avec une diminution moyenne du phosphore lipéidique. Or, les phosphatides diminuent en proportion inverse de l'augmentation des lipides totaux.

La diminution absolue du phosphore lipéidique, provoquée par l'intoxication chloroformique, montre que la dégénérescence graisseuse ne se produit pas, dans ce cas, de la même façon qu'au cours de la fièvre jaune et de la spirochétose hémorragique expérimentale. Le chloroforme, dont l'influence nocive sur le foie est bien connue, semble exercer une action destructrice particulière sur la cellule hépatique.

Il reste à vérifier si cette action est spécifique pour le chloroforme ou si, par opposition au virus infectieux, d'autres substances toxiques provoquant une dégénérescence graisseuse du foie, comme la toluylène-diamine, le tétrachlorure de carbone et l'acide arsénieux, agissent dans le même sens. Mais puisqu'il paraît impossible d'obtenir avec ces substances une dégénérescence graisseuse du foie chez le cobaye, il faudrait, pour étudier cette question, avoir recours à un autre animal d'expérience.

Conclusions

I. Origine des graisses dans la dégénérescence graisseuse du foie.

1. — L'hypothèse de la transformation des albumines en graisses dans l'organisme vivant a été mise en avant par Virchow, dans sa théorie sur la dégénérescence graisseuse du foie. Cette hypothèse nécessite toutefois une confirmation expérimentale. Si celle-ci ne pouvait pas être apportée, et si, de plus, on démontrait que la dégénérescence graisseuse se produit par apport de lipides extrahépatiques (Lebedeff, Rosenfeld), il n'existerait aucune preuve en faveur de l'hypothèse de Virchow.

2. — Chez le cobaye présentant de la dégénérescence graisseuse expérimentale provoquée par le chloroforme nous avons constaté l'augmentation pondérale de la matière sèche hépatique.

Pour préciser à quel constituant du tissu hépatique doit être attribuée cette augmentation pondérale de la matière sèche nous avons effectué le dosage des lipides et des protides hépatiques.

a) *Lipides* : Le poids des lipides hépatiques est très nettement augmenté. Cette augmentation va de pair avec l'accroissement de poids de la matière sèche du foie. Elle est même quantitativement plus importante car on constate en outre une diminution de poids du foie dégraissé.

b) *Protides* : Les protides hépatiques ne présentent au cours de la dégénérescence graisseuse chez le cobaye aucune

variation de poids ce qui exclut la possibilité d'une transformation des protides en lipides. L'augmentation des lipides hépatiques serait donc d'origine exogène.

c) *Glycogène* : La diminution de poids du foie dégraissé correspond quantitativement à la teneur en glycogène classiquement admise pour le foie normal. Cette diminution ou cette disparition du glycogène serait ainsi la première manifestation de l'intoxication hépatique.

3. — En définitive nous pensons que la dégénérescence graisseuse du foie est secondaire et qu'elle ne devient possible qu'après la disparition du glycogène hépatique ; celle-ci serait la première altération notable au cours des intoxications hépatiques. Ce n'est qu'après la disparition du glycogène hépatique que l'atteinte de la cellule hépatique serait suivie d'une perturbation de la fonction lipolytique du foie provoquant la dégénérescence graisseuse.

II. Teneur en phosphore lipoïdique du foie au cours de la dégénérescence graisseuse hépatique d'origine toxique et infectieuse.

1. — Dans la spirochétose ictérohémorragique et dans la fièvre jaune (encéphalite amarile) du cobaye, au cours desquelles nous avons constaté une augmentation des lipides hépatiques, le phosphore lipoïdique hépatique diminue faiblement, et ceci, indépendamment de l'augmentation des lipides.

2. — Par contre dans l'intoxication chronique par le chloroforme on constate en général une baisse considérable du phosphore lipoïdique, qui est d'autant plus accusée que l'augmentation des lipides totaux est moins prononcée.

Le chloroforme exerce deux actions différentes sur les lipides hépatiques : une augmentation des graisses et une diminution absolue du phosphore lipoïdique. Il ne semble

pas que ces deux actions puissent coexister d'une façon simultanée, car le phosphore lipoïdique diminue en proportion inverse de l'augmentation des lipides totaux.

3. - Ces résultats montrent que la dégénérescence graisseuse du foie provoquée par le chloroforme ne se produit pas de la même façon qu'au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique et de la fièvre jaune ; il semble que, dans le premier cas, on est en présence d'une atteinte plus profonde du parenchyme hépatique.

Vu : le Doyen, *[Signature]* Vu : le Président de la thèse,
ROUSSY. *[Signature]* TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ATHANASIU (J.). — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **74**, 511, 1899.
2. AUBERTIN (Ch.). — Thèse de Paris, 1906 ; *Arch. de Méd.*, **21**, 443, 1909.
3. BALTHAZARD (V.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, **53**, 922, 1901.
4. BAUER (J.). — *Zeitschr. f. Biologie*, **7**, 1871.
5. BLATHERWICK (N. R.), MEDLAR (E.), BADSLow (J.), POST (A.L.) et SOWYER (S. D.). — *Journ. of biol. Chemistry*, **103**, 93, 1933.
6. BRULÉ (M.) et GARBAN (H.). — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, **37**, 407, 1914.
7. BRULÉ (M.), GARBAN (H.) et LE GALL LA SALL. — *Rev. de Chir.*, **49**, 773, 1914.
8. BÜDING (E.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, **114**, 1152, 1933.
9. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, **119**, 51, 1935.
10. CHRISTIAN (H.). — *John Hopkins Hosp. Bull.* **16**, 1905.
11. CLAUBERG (K. W.). — *Zentralbl. f. Pathol.*, **38**, 117, 1926.
12. CORI (C. F.), CORI (G. T.) et PUCHER (G. W.). — *Journ. of pharmacol. and exp. therapeut.*, **21**, 377, 19.
13. DAVIS, HALL et WIPPLE. — *Arch. int. of Med.*, **23**, 689, 1919.
14. DAVIS et WIPPLE. — *Arch. int. of Med.*, **23**, 711, 1919.
15. EMBDEN (G.) et GRIESBACH. — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, **91**, 251, 1914.
16. ERMANN. — *Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med.*, **37**, 51, 1882.
17. FIESSINGER (N.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, **66**, 341, 1909 ; **66**, 426, 1909 ; **66**, 494, 1909.
18. FIESSINGER (N.), WOLFF (M.) et BLUM (G.). — *C. R. de la Soc. de Biol.*, **87**, 19, 1922.
19. FLEISCHER (M.). — *Arch. f. pathol. Anat.*, **51**, 1870.

20. FRANK (E.) et ISAAC (J.). — *Arch. f. exper. Path.*, **64**, 274 1911.
21. FRÄNKEL (A.). — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, **4**, 439, 1880.
22. FRÖMHERZ (K.). — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, **70**, 351, 1911.
23. FULLERTON (A. G.). — *Journ. of Pathol. Bact.*, **24**, 257, 1921.
24. GADING. — Thèse de Berlin, 1879.
25. GARNIER et LAMBERT. — *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, **2**, 902, 1900.
26. GÉRARD (P.), MOISSONNIER et WELTI. — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, **107**, 395, 1932.
27. GEYLMUYDEN (Chr.). — *Ergebnisse d. Physiol.*, **21**, 329, 1923.
28. GOLDBERG (E.). — *Klin. Wochenschr.*, 1167, 1923.
29. GRAHAM (E. A.). — *Journ. of exp. Med.*, **21**, 185, 1915.
30. GROSS et VORPFAHL. — *Arch. f. exp. Pathol.*, **77**, 317, 1914.
31. HARTLEY (J.). — *Journ. of Physiology*, **56**, 17, 1907.
32. HAUSER (H.). — *Arch. f. exp. Pathol.*, **20**, 1886.
33. HEFFTER (A.). — *Arch. f. exp. Pathol.*, **28**, 79, 1890.
34. HENRIQUES et HANSEN. — *Bull. de l'Acad. royale de Danemark*, 1899.
35. HEIXHEIMER (G.). — *Beiträge z. pathol. Anat.*, **72**, 56, 1924 ; **72**, 394, 1924.
36. HIRSCH (E.). — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, **93**, 358, 1915.
37. HOPPE-SEYLER (F.). — *Arch. f. pathol. Anat.*, **8**, 127, 1856.
38. HOPPE-SEYLER (G.). — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, **116**, 67, 1921.
39. HÜRTHLER (R.). — *Arch. f. exp. Pathol.*, **110**, 153, 1925.
40. ISAAC (J.). — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, **100**, 1, 1917.
41. JASTROWITZ (H.). — *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie*, **15**, 116, 1914.
42. JOVANOVICS et PICK. — *Wiener klin. Wochenschrift*, **573**, 1910.
43. KRATTER (J.). — *Zeitschrift f. Biolog.*, **16**, 455, 1880.
44. KRAUS (F.). — *Arch. f. exp. Pathol.*, **22**, 174, 1897.
45. KRAUS (F.) et SOMMER (A.). — *Beiträge z. chem. Physiol.*, **2**, 86, 1902.
46. KRUKENBERG. — *Chem. Untersuchungen z. wissenschaftl. Med.*, **2**, 244, 1888.

47. KUMAGAWA (M.). — *Communic. de la Fac. de Méd. de Tokio* (cité par Rosenfeld, 75), **3**, 1, 1890.
48. KUMAGAWA (M.) et SUTO. — *Biochem. Zeitschr.*, **8**, 212, 1909.
49. LAUNOY. — *Annales de l'Inst. Pasteur*, **1**, 1909.
50. LEATHES (I. B.). — *Lancet*, 593, 1909.
51. LEATHES (I. B.) et MAYER-WEDALL (L.). — *Journ. of Physiol.*, **58**, 211, 1909 ; *Proc. of the physiol. Soc.*, **38**, 27, 1909 ; **38**, 553, 1909.
52. LEBEDEFF (A.). — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **38**, 11, 1883.
53. LENGEMANN. — *Beiträge z. klin. Chir.*, **27**, 1900.
54. LEO (M.). — *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, **9**, 469, 1885.
55. LEUBUSCHER (A.). — *Verhandl. d. Kongr. f. innere Med.*, 457, 1899.
56. LLOYD (W.), PENNA (H. H.) et MAHAFFY. — *The americ. Journ. of tropical Med.*, **18**, 323, 1933.
57. LÜHRIG. — *Zeitschr. f. gerichtl. Med.*, **5**, 232, 1925.
58. LUSCA (G.). — *Lo Sperimentale*, **1**, 1903.
59. MACHEBEUF (M. A.). — *Bull. de la Soc. de chimie biol.*, **8**, 464, 1926.
60. MANSFELD (M.). — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **129**, 46, 1907.
61. NEUBAUER (A.). — *Arch. f. exp. Pathol.*, **61**, 387, 1909 ; **66**, 444, 1909.
62. NEUBAUER (O.). — *D. Arch. f. klin. Med.*, **95**, 211, 1909.
63. NEUBAUER (O.) et FISCHER (H.). — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, **67**, 232, 1910.
64. NOORDEN (V.). — *Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels*, **2**, 1, 1907.
65. OSTERTAG (K.). — *Arch. f. pathol. Anat.*, **118**, 250, 1889.
66. PARNAS. — *Biochem. Zeitschr.*, **152**, 1, 1924.
67. PETENKOFER et VOIT. — *Zeitschr. f. Biologie*, **7**, 433, 1871.
68. PETTIT (A.). — *Contribution à l'étude des Spirochétidés*, 1928, chez l'auteur, tome III, page 112.
69. — Même ouvrage, t. III, p. 105.
70. — Même ouvrage, t. III, p. 109.
71. PFLÜGER. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **51**, 229, 1892 ; **52**, 1, 1892 ; **68**, 176, 1897 ; **77**, 521, 1899.
72. POLIMANTI (O.). — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **70**, 349, 1898.

73. RATHERY (F.) et SAISON (M.). — *C. R. de la Soc. de Biolog.*, **67**, 716, 1909.
74. RETTIG. — *Arch. f. exp. Pathol.*, **76**, 345, 1911.
75. ROSENFELD (G.). — *Ergebnisse d. Physiol.*, **1**, I, 651, 1902.
76. — *Verhandlungen d. 20. Kongr. f. innere Med.*, 1902.
77. — *Verhandl. d. 17. Kongr. f. innere Med.*, 1897 ; *Verhandl. d. 19. Kongr. f. innere Med.*, 1899 ; *Ergebnisse d. Physiol.*, **2**, I, 50, 1903.
78. — *Arch. f. exp. Pathol.*, **55**, 179, 1909.
79. SAIKOWSKY. — *Arch. f. pathol. Anat.*, **34**, 1865.
80. SANCHETTO (J.). — *Arch. per le science med.*, **46**, 74, 1923.
81. SHIBATA. — *Biochem. Zeitschr.*, **37**, 345, 1911.
82. SIMONDS. — *Arch. of international Med.*, **23**, 362, 1919.
83. — STEFANOPOULO (G.-J.) et WASSERMANN (R.). — *Bull. de la Soc. de pathol. exotique*, **26**, 557, 1933.
84. STEFANOPOULO (G. J.). — *Annales de l'Inst. Pasteur*, **52**, 553, 1934.
85. STOLNIKOW. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, Suppl. 1, 1887.
86. STRASSMANN (F.). — *Arch. f. pathol. Anat.*, **115**, 1, 1889.
87. SUBBOTIN. — *Arch. f. pathol. Anat.*, **36**, 1866.
88. TAYLOR (G.). — *Journ. of exp. med.*, **4**, 399, 1899.
89. THEILER (M.). — *The americ. Journ. of tropical med.*, **13**, 399, 1933.
90. VIRCHOW (R.). — *Arch. f. pathol. Anat.*, **1**, 94, 1847 ; *Die Cellularpathologie Berlin*, 1871.
91. VOIT (C.). — *Zeitschr. f. Biologie*, **5**, 106, 1869 ; **6**, 371, 1870.
92. WELLS. — *Journ. of biol. Chemie*, **5**, 129, 1908-1909.
93. WINTERNITZ. — *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, **24**, 1898.
94. WOLKOW (G.). — *Arch. f. pathol. Anat.*, **127**, 477, 1892.
95. ZALKA (E. DE). — *Americ. Journ. of pathol.*, **2**, 107, 1926.
96. ZIEGLER (M.) et OBOLONSKI. — *Beitr. z. pathol. Anat.*, **2**, 293, 1888.
97. ZILLNER (E.). — *Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med.*, **42**, I, 1885.

